



TITLE:

尿路感染症に対するampieillin-dicloxacillin合剤(Comdipenix)の効果

AUTHOR(S):

佐川, 史郎; 松田, 稔; 長船, 匡男; 木下, 勝博; 水谷, 修太郎; 園田, 孝夫

CITATION:

佐川, 史郎 ...[et al]. 尿路感染症に対するampieillin-dicloxacillin合剤(Comdipenix)の効果. 泌尿器科紀要 1977, 23(8): 801-805

ISSUE DATE:

1977-11

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/122137>

RIGHT:

尿路感染症に対する ampicillin-dicloxacillin 合剤 (Combipenix) の効果

大阪大学医学部泌尿器科学教室 (主任：園田孝夫教授)

佐川 史郎・松田 稔
長船 匡男・木下 勝博
水谷 修太郎・園田 孝夫

CLINICAL EVALUATION OF AMPICILLIN-DICLOXACILLIN COMBINATION (COMBIPENIX) IN URINARY TRACT INFECTIONS

Shiro SAGAWA, Minoru MATSUDA, Masao OSAFUNE,
Katsuhiko KINOSHITA, Shutaro MIZUTANI and Takao SONODA

*From the Department of Urology, Osaka University Hospital
(Director: Prof. T. Sonoda)*

Seventeen cases of complicated urinary tract infections were treated with ampicillin-dicloxacillin combination (Combipenix) for 7 to 14 days, and the results of these treatments were excellent or good in 9 cases (53%) and poor in 8 cases. Six patients who have simple urinary tract infections were also treated with Combipenix in the same program and in all of these patients urinary infections had completely disappeared.

As for side effects of Combipenix, eruptions were observed in 2 cases and diarrhea in one case. Hematologic, hepatic and renal function tests performed before and after administration were quite normal.

Combipenix was thought to be useful therapeutic for urinary tract infections.

腎および尿路の疾患において感染症が占める位置はきわめて大きい。基礎疾患を見いだせない腎・尿路感染症にも少なからず遭遇するが、それにもまして、結石、腫瘍、尿路奇形、膀胱尿管逆流、神経因性膀胱、前立腺肥大症、尿道狭窄などの尿流障害のみとめられる疾患や、腎・尿路の手術後、カテーテル留置、尿路変向術後などの状態では高頻度に感染症を伴っており、これが複雑性尿路感染症とされるもので難治性のことが多く、とくに重要視されている。

今回著者らは、複雑性尿路感染症を中心に ampicillin と dicloxacillin の合剤 (Combipenix) をもちいて治療したところ、多くの症例で良好な成績が得られたので、その結果につき報告する。

対 象 症 例

大阪大学泌尿器科外来で治療された患者23名を対象

とした。そのうち17名は何らかの泌尿器科的基礎疾患を有するいわゆる複雑性尿路感染症であり、この中には腎臓術後状態でカテーテルが留置されているもの3例と回腸導管造設術後のもの3例が含まれている。他の6例は、明らかな基礎疾患をもたない、いわゆる単純性尿路感染症である。

これら対象患者の平均年齢は52.0歳で、男性13、女性10である。複雑性尿路感染症群では男性が多く(17例中12例)、平均年齢も58.2歳と高いのに対し、単純性尿路感染症群では女性が多く(6例中5例)、年齢も平均34.6歳と低い。

投与方法と検討方法

対象23症例の尿路感染症の治療にもちいた Combipenix は東洋醸造株式会社から提供されたもので、1カプセル中に ampicillin 125 mg (力価) と dicloxa-

cillin 62.5 mg 力価を含有する製剤である。

投与量は、1回2カプセルずつ毎食後および就寝前の1日4回服用させた。したがって、1日量は ampicillin 1 g, dicloxacillin 500 mg となる。投与期間は原則として14日間としたが、7日間の治療で症状および尿所見が著しく改善した症例ではそれ以降の投与を中止したものもある。

検査は、自覚症状（発熱、排尿痛、頻尿など）、尿所見（混濁、尿蛋白、赤血球数、白血球数）、尿細菌（培養、感受性試験）、血液像、血液化学、肝機能の諸項目について投与開始時、7日後、14日後に施行した。

効果判定は症状、尿所見、尿中細菌の改善の有無

（程度）によって決定した。総合判定はこれら3項目の変化による臨床的判定と高安ら¹⁾の提唱した採点法による効果判定との2つの方法でおこなった。臨床的判定では、症状、尿所見、尿細菌の3者の変化により、3者ともに消失した場合を著効、2者消失、1者消失、3者改善、2者改善のいずれでも有効、その他を無効とした。採点法¹⁾では症状0～2点（消失0、改善1、不変2）、尿所見0～6点（消失0、改善3、不変6）、尿細菌0～4点（消失0、改善または菌交代2、不変または悪化4）の配点がなされ総合点（0～12点）で判定する。すなわち、0点が著効、1～6点が有効、7点以上が無効である。

Table 1. 複雑性尿路

症例	年齢	性	感染症名	基礎疾患	投 与 前						感受性デイクス	
					尿 所 見			分離菌、菌数			ABPC	MDIPC
					混濁	蛋白	白血球					
1	59	男	急性前立腺炎	前立腺肥大症	+	+	卅	<i>E. coli</i>	10 ⁵	卅	—	—
2	52	男	慢性前立腺炎	前立腺肥大症	+	±	+	<i>Strept. faecalis</i> <i>E. coli</i>	10 ³ 2×10 ²	+	—	—
3	50	男	膀胱炎	前立腺結石	+	±	卅	<i>E. coli</i>	10 ⁵	—	—	—
4	75	男	膀胱炎	前立腺肥大症	+	±	卅	<i>Staph. epidermidis</i>	10 ⁵	卅	+	—
5	65	男	膀胱炎	尿道狭窄	+	±	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	—	—	—
6	51	女	慢性膀胱炎	神経因性膀胱(子宮癌術後)	+	—	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	—	—	—
7	72	女	慢性腎盂腎炎	神経因性膀胱	+	+	卅	<i>E. coli</i>	10 ⁵	—	—	—
8	60	女	慢性膀胱炎	両側水腎症	+	+	卅	<i>E. coli</i>	10 ⁵	—	—	—
9	60	女	膀胱炎	神経因性膀胱	±	—	+	<i>P. mirabilis</i>	3×10 ³	—	—	—
10	50	男	腎盂腎炎	右尿管結核(術後)	+	+	卅	<i>Acinetobacter</i>	5×10 ³	—	—	—
11	65	男	腎盂腎炎	両腎結石、右尿管結石	+	+	+	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i>	7×10 ² 5×10 ³	+	—	—
12	60	男	腎盂腎炎	前立腺結石、尿道狭窄	+	+	+	<i>Ps. aeruginosa</i>	10 ⁵	—	—	—
13	60	男	腎盂腎炎	両腎結石	+	±	+	<i>Ps. aeruginosa</i>	10 ⁵	—	—	—
14	60	男	腎盂腎炎	前立腺癌、左腎瘻術後	+	+	卅	<i>E. coli</i> <i>Staph. epidermidis</i>	2×10 ² 3×10 ²	+	—	—
15	31	男	腎盂腎炎	右腎瘻術後、右腎結石	+	+	卅	<i>Enterobacter</i> <i>Strept. faecalis</i>	5×10 ³ 5×10 ³	—	—	—
16	55	女	腎盂腎炎	膀胱腫瘍、腎瘻術後	+	±	+	<i>Enterobacter</i> <i>Strept. faecalis</i>	5×10 ³ 5×10 ³	—	—	—
17	60	男	尿路感染	膀胱腫瘍、腸造設術後	+	+	+	<i>P. mirabilis</i>	3×10 ⁴	—	—	—
18	65	男	尿路感染	膀胱腫瘍、腸造設術後	+	±	+	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁴	—	—	—
19	60	女	腎盂腎炎	膀胱腫瘍、腸造設術後	+	+	卅	<i>Ps. aeruginosa</i>	10 ⁵	—	—	—

* 上段は臨床的判定、+ 著効、+ 有効、± やや有効、— 無効、下段は採点法による判定

結 果

複雑性尿路感染症 17例について Table 1 の左側に感染症名、症状、基礎疾患および Combipenix 投与開始時の尿所見、尿中分離菌と菌数およびそれに対する ampicillin (AB-PC) と dicloxacillin (MDI-PC) の感受性テストの結果を示した。Combipenix 投与 7 日目、14 日目における尿所見、尿中分離菌および菌数、副作用さらに治療効果を Table 1 右側に表示した。治療効果は、まず症状、尿所見、尿細菌の各項目について判定し、完全に消失した場合を⊕、改善した場合を程度により+および±とし、不変または悪化した場合を一で表示した。これを高安ら¹⁾の基準により採点す感染症に対する治療効果

るとそれぞれの下段のようになり、総合判定では前項に述べた基準により著効、有効、無効の決定をおこなった。

複雑性尿路感染症 17 例に対する Combipenix の治療効果の臨床的総合判定では、15例で著効ないし有効となるが(有効率88%)、高安らの採点法¹⁾による効果判定では、著効 2、有効 7、無効 8 (有効率 53%) であった。

次に単純性尿路感染症 6 例においても同様にまとめると、Table 2 のように治療効果はきわめて良好で、上記の 2 種の効果判定で、いずれも著効 5、有効 1 となり有効率は 100% であった。

副作用は、No. 16 に皮疹、No. 22 に皮疹と下痢・

7 日 後			14 日 後			副作用	効 果 判 定*									
尿 所 見			尿 所 見				症状	尿所見	細菌	総合	判 定					
混濁	蛋白	白血球	混濁	蛋白	白血球											
±	+	+	<i>E. coli</i>	4×10 ³	±	±	+	<i>E. coli</i>	10 ³	—	+	+	+	+	有効	
					—	±	—	(—)		—	+	+	+	+	効	
					—	±	+	(—)		—	+	+	+	+	効	
					±	—	+	(—)		—	+	+	+	+	効	
—	—	—	(—)							—	+	+	+	+	効	
					—	—	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	—	+	+	—	+	効	
					+	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	—	±	±	—	±	効	
			<i>P. mirabilis</i>	10 ⁴	—	—	+			—	+	+	—	±	効	
					±	+	+	<i>Acinetobacter</i>	10 ⁴	—	±	+	—	±	効	
					+	+	+	<i>Ps. aeruginosa</i>	7×10 ³	—	±	—	—	—	効	
					±	±	±	<i>Klebsiella</i>	3×10 ³	—	+	6	4	11	効	
					±	±	±	<i>Ps. aeruginosa</i>	3×10 ⁴	—	+	+	—	±	効	
										—	+	+	4	8	効	
+	+	+								—	0	+		+	効	
					+	+	+	<i>Enterobacter</i>	10 ⁵	—	±	±	交代	±	効	
			<i>Enterobacter</i>	10 ³						—	±	—	—	—	効	
+	±	+	<i>Ps. aeruginosa</i>	10 ⁵						—	±	6	4	11	効	
					±	+	+	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁵	—		±	—	±	効	
					±	±	+	<i>α-hemolytic Strept.</i>	10 ⁴	—		3	4	7	効	
					±	±	+	<i>Klebsiella</i>	} 10 ⁵	皮膚疹	+	+	交代	±	効	
					±	±	+	<i>Rettgerella</i>				+	+	2	6	有効
					+	±	+	<i>Ps. aeruginosa</i>				0	+	±	5	有効

Table 2. 単純性尿路感染に対する治療効果

症列年齢	性別	感染症名	投 与		前		7 日 後		14 日 後		効 果 判 定*			
			尿 所 見	分 離 菌 数	感受性ディスク ABPC MDIPC	尿 所 見	分 離 菌 数	尿 所 見	分 離 菌 数	副 作 用	尿 症 状	尿 細 菌	総 合	判 定
18	女	急性膀胱炎	+	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁵	+	+	(-)	+	(-)	-	+	+	+	効
19	女	急性膀胱炎	+	<i>E. coli</i> 3×10 ³	+	+	(-)	+	(-)	-	+	+	+	効
20	女	急性膀胱炎	+	<i>Staph. epidermidis</i> 10 ⁵	+	+	(-)	+	(-)	-	+	+	+	効
21	女	急性膀胱炎	+	<i>E. coli</i> 10 ⁵	+	+	(-)	+	(-)	-	+	+	+	効
22	女	急性膀胱炎	+	<i>Staph. epidermidis</i> 5×10 ³	+	+	(-)	+	(-)	-	+	+	+	効
23	男	急性膀胱炎	+	<i>α-hemolytic Strept.</i> 10 ³	+	+	(-)	+	(-)	-	+	+	+	効
		急性膀胱炎	+	<i>Staph. epidermidis</i> 3×10 ⁴	+	+	(-)	+	(-)	皮膚下痢	+	+	+	効
		急性膀胱炎	+	<i>Staph. epidermidis</i> 10 ⁵	+	+	(-)	+	(-)	-	+	+	+	効

* 上段は臨床的判定, 中段は採点法による判定, 下段は採点法による判定

下血をみとめたが、投与終了後すみやかに消退した。

考 察

尿路感染症の起原菌は一般にグラム陰性桿菌が主たるもので、大阪大学泌尿器科で1976年1年間に治療した患者の尿中分離菌の分布においても、Table 3のごとくグラム陰性桿菌が多数を占めている²⁾。しかも新患(ただし、他院ですでに治療を受けているものも含む)で、未治療患者とは限らない)に比し、再来患者や入院患者では大腸菌の比率が低下し、変形菌、緑膿菌、エンテロバクターなどが増加している。この事実は、再来患者や入院患者では多くが尿路に基礎疾患を有するいわゆる複雑性尿路感染症であることによると思われる。

Table 3. 尿中分離菌(1976年大阪大学泌尿器科, 10³ 個以上のもの)²⁾

分 離 菌	新 患		再 来		入 院		合 計	
	株 数	%	株 数	%	株 数	%	株 数	%
ブドウ球菌	30	19.5	19	12.1	87	13.4	136	14.2
連鎖球菌	22	14.3	20	12.7	71	11.0	113	11.8
大腸菌	56	36.4	32	20.4	70	10.8	158	16.5
変形菌	10	6.5	28	17.8	64	9.9	102	10.6
肺炎桿菌	16	10.4	18	11.5	47	7.3	81	8.4
緑膿菌	7	4.6	17	10.8	102	15.7	126	13.1
エンテロバクター	2	1.3	7	4.5	75	11.6	84	8.8
コリネバクター	5	3.2	1	0.6	10	1.5	16	1.7
シトロバクター	0	0	5	3.2	16	2.5	21	2.2
モルガネラ	1	0.6	2	1.3	12	1.9	15	1.6
レトゲレタ	1	0.6	5	3.2	37	5.7	43	4.5
その他	4	2.6	3	1.9	56	8.7	63	6.6
計	154	100	157	100	647	100	958	100

従来より尿路感染症の治療には、抗菌スペクトラムが広く腎毒性が少ないなどの理由から、ampicillin や cephalosporin 系の抗生剤が多用されてきたが、近年とくに複雑性尿路感染症ではこれらの抗生剤に対する耐性菌も増加してきている。そこで ampicillin 耐性菌に有効な製剤として、ampicillin と dicloxacillin の合剤が開発されるに至った。その根拠は、ampicillin 耐性菌は β -lactamase を有して ampicillin を分解、不活性化するため、 β -lactamase の阻害作用をもつ dicloxacillin を ampicillin に配合することにより、抗菌力に相乗作用が認められる³⁾ ことにもとづいている。また、ampicillin と dicloxacillin の配合比は、血中・尿中への移行濃度から、2:1 が最適とされるため⁴⁾、Combipenix はこの比率につくられている。マウスで

の ampicillin 耐性菌による感染実験で, ampicillin, dicloxacillin 混合投与の効果が認められており⁶⁾, 臨床例においても複雑性尿路感染症を対象として, ampicillin 単独投与と Combipenix 投与とが二重盲検下に比較され, Combipenix が ampicillin 単独投与にまさる治療効果を示したことが報告されている⁹⁾.

著者らの Combipenix 使用例のうち複雑性尿路感染症症例では, 術前の尿細菌が消失したもの4例, 減少したもの2例, 菌交代を認めたもの2例, 不変または増加8例, 不明1例である. 投与前の尿細菌が消失した4例のうち, 2例では ampicillin に対して耐性を有する *E. coli* が存在していたが Combipenix が著効を示した点, 注目に値する. これに反して, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter* には無効であり, *Proteus* も1例で菌交代がみられたほかは, 2例で効果がなかった. 他方, 単純性尿路感染症においては, 起因菌はすべて Combipenix で消失しており, うち1例は ampicillin に耐性を有する *E. coli* であったが Combipenix 投与7日後には完全に消失した.

尿路感染症に対する化学療法剤の効果判定法には, 症状, 尿所見, 尿細菌などの改善の程度から臨床的に総合判断される場合があるが, 症例による差異が大きいことや, 判定者の主観により左右される欠点があるため, 点数法による効果判定基準が提唱され¹⁰⁾, 同一基準による客観的な判断を下す試みがなされている. 今回著者らは, 高安らの提唱している点数法で効果判定をおこなってみたが, この配点の特長は, 尿所見および尿細菌に大きな比重があり, 症状には重点をおかないことであり, このため臨床的に効果判定をおこなった場合と差異がでると思われる. すなわち, 症状が改善し(1点), 尿所見が不変(6点)で尿細菌が減少した(2点)例や, 症状が改善(1点), 尿所見が改善(3点), 尿細菌不変(4点)の症例では, 臨床的判定でやや有効と認められても, 点数法では9~8点で無効となる. このような矛盾が17例中6例にみられている. 複雑性尿路感染症の化学療法では, 臨床的に症状の改善の認められる症例でも, 尿所見や尿細菌の完全な消失が得られにくく, これら両判定法の差が顕

著になるのはやむを得ないところである. 一方, 単純性尿路感染症では, 全例で症状の改善とともに尿所見や尿細菌の改善も比例して認められたため, 両判定基準で差異なく有効と判定された.

副作用については前述のとおり, 2例で皮疹を生じ, うち1例は下痢と血便を伴ったが, 特別の治療を要することなく投薬終了により治癒した. 経口抗生剤にしばしばみられる食思不振, 腹痛などの消化器症状は他にはみられず, 投与後の血液像, 血液化学, 肝機能に異常を認めなかった.

結 語

1. 17例の複雑性尿路感染症および6例の単純性尿路感染症に対し, ampicillin と dicloxacillin の合剤(Combipenix)を投与した結果, 点数法による効果判定では, 前者に対しては17例中9例(53%), 後者には6例中6例(100%)に有効であった.

2. Ampicillin 耐性菌が Combipenix の投与で完全に消失した症例が3例みられた.

3. 2例に皮疹を生じ, うち1例に消化器症状をも伴ったが, いずれも軽いもので, 経口抗生剤として安全性の高いものと考えられた.

文 献

- 1) 高安久雄・西浦常雄・寺脇良郎・細井康男: 日泌尿会誌, 57: 491, 1966.
- 2) 古武敏彦: 大阪保険医雑誌, 5(5): 53, 1977.
- 3) 三宅 章・嵯峨井 均・斉藤 哲・安藤拓司・五島瑳智子: Chemotherapy, 21: 1235, 1973.
- 4) 石川浩明・鈴木忠清・星野保夫・安藤拓司・五島瑳智子: Chemotherapy, 21: 1241, 1973.
- 5) 横井山繁行・鳥屋 実・星野保夫・安藤拓司・五島瑳智子: Chemotherapy, 21: 1248, 1973.
- 6) 田中健嗣・広瀬 建・堀 建夫・桜木 勉・金武洋・徳永 毅・小川暢也: Jap. J. Antibiot., 27: 497, 1974.
- 7) 生亀芳雄: 臨泌, 24: 441, 1970.

(1977年9月29日受付)